

⑤1

Int. Cl.:

C 07 d, 35/28

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

⑤2

Deutsche Kl.:

12 p, 11/01

⑩

⑪

Offenlegungsschrift 2 028 330

⑲

Aktenzeichen: P 20 28 330.1

⑳

Anmeldetag: 9. Juni 1970.

㉑

Offenlegungstag: 27. Mai 1971

Ausstellungspriorität: —

③0

Unionspriorität

③2

Datum:

16. Juni 1969

③3

Land:

Sowjetunion

③1

Aktenzeichen:

1330542

⑤4

Bezeichnung:

Thiophosphorsäureamidoderivate von Alkaloiden der Isochinolinreihe,
Verfahren zu deren Herstellung und Anwendung

⑥1

Zusatz zu:

—

⑥2

Ausscheidung aus:

—

⑦1

Anmelder:

Lwowskij gosudarstwenyj medizinskij institut SSSR,
Lwow (Sowjetunion)

Vertreter:

Dittmann, O., Dr.; Schiff, K. L.; Föner, A. v., Dr.;
Strehl, P., Dipl.-Ing.; Patentanwälte, 8000 München

⑦2

Als Erfinder benannt:

Turkewitsch, Nikolaj Michajlowitsch; Olijewskaja, Maria Stepanowna;
Paschkewitsch, Julia Maximowna; Potopalskij, Anatolij Iwanowitsch;
Nowitschkij, Wasilij Michajlowitsch; Lwow (Sowjetunion)

⑤6

Rechercheantrag gemäß § 28 a PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

—

DT 2028330

PATENTANWÄLTE

2028330

DR. O. DITTMANN K. L. SCHIFF DR. A. v. FÜNER DIPL. ING. P. STREHL

PATENTANWÄLTE 8 MÜNCHEN 98 POSTFACH 980180

8 MÜNCHEN 90

MARIAHILFPLATZ 2 & 3

TELEFON: (089) 45 40 40 & 44 32 44

TELEGR.: EUROMARCPAT MÜNCHEN

DA-6435

Beschreibung
zu der
Patentanmeldung
des

Lwowskiј gosudarstewennyј
medizinskiј institut,
SSSR, Lwow, Pekarskaja uliza, 69

betreffend

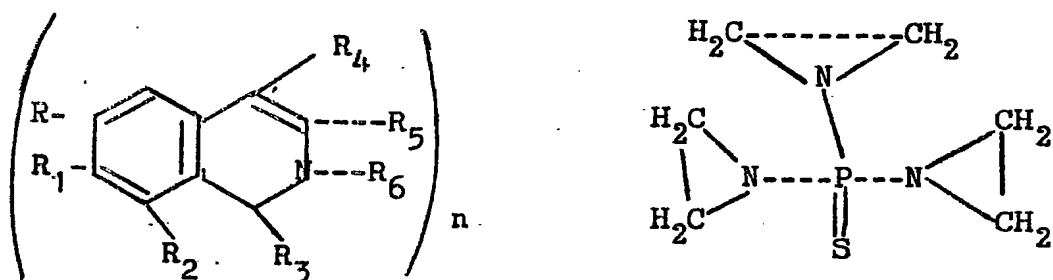
Thiophosphorsäureamidoderivate von Alkaloiden
der Isochinolinreihe,
Verfahren zu deren Herstellung und Anwendung.

(Priorität: 16. 6.1969 - UdSSR - Nr. 1 330 542)

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Substanzen,
nämlich Thiophosphorsäureamidoderivate von Alkaloiden der Iso-
chinolinreihe, Verfahren zu deren Herstellung und Anwendung.

Die genannten neuen Verbindungen haben erfindungsge-
mäss folgende allgemeine Formel:

109822/2191



wo $R = H; CH_3O; R_1 = H; CH_3O; R + R_1 = H_2C \begin{smallmatrix} O- \\ \diagup \diagdown \\ O- \end{smallmatrix}$; $R_2 = H; CH_3O;$
 $R_1 + R_2 = H_2C \begin{smallmatrix} O- \\ \diagup \diagdown \\ O- \end{smallmatrix}$; $R_3 = H; OH; CH_3; R_4 + R_5$ und $R_5 + R_6 = H_2$;

der substituierte Naphthalinring oder R_6 fehlen; n ist von 1 bis 3.

Die vorliegenden neuen Verbindungen stellen mikrokristalline Pulver von gelblicher und hellbrauner Farbe dar, die in Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Chloroform und in anderen organischen Lösungsmitteln gut und in Wasser schwer löslich sind.

Die neuen Verbindungen besitzen eine pharmakologische Wirksamkeit und finden Anwendung in der Medizin als Arzneimittel zur Behandlung bösartiger Neubildungen (Geschwülste); sie können auch als chemische Mutagene bei der Hybridisierung landwirtschaftlicher Pflanzen und Mikroorganismen und als Pestizide und Insektizide angewendet werden.,

Die wirksamsten Substanzen der genannten Klasse der Verbindungen sind Thiophosphorsäure - di - (äthylenimido) - N - berberinol - äthylamid, Thiophosphorsäure - tri - (N -

sanguinarinol) - äthylamid und Thiophosphorsäureamido - derivate von Alkaloiden der Isochinolinreihe des grossen Schellkrautes.

Thiophosphorsäure - di - (äthylenimido) - N - berberinoläthylamid, Thiophosphorsäure - tri - (N - sanguinarinol) - äthylamid und Thiophosphorsäureamidoderivate von Alkaloiden der Isochinolinreihe des grossen Schellkrautes sind erfindungsgemäss Wirkstoffe in Arzneimitteln zur Behandlung bösartiger Neubildungen (Geschwülste). Die genannten Präparate finden Anwendung zur Behandlung der Geschwülste von Mamma, weiblicher Keimdrüse, Gebärmutterhals, Harnblase, Prostata, Kehlkopf, Speiseröhre und anderer Lokalisationen. Ihr Wirkungsmechanismus besteht in der Einwirkung auf die intimen Mechanismen des Zellmetabolismus, welche zur Störung der Nukleinsäuresynthese und zur Erhöhung der Intensität der aeroben Atmungsphase führen.

In Versuchen an Ratten und Mäusen mit verschiedenen, dem histologischen Aufbau und der Herkunft nach experimentellen, Geschwülsten (Guerin - Karzinom, Walker - Karzinosarkom, Crocker-Sarkom, Hämaton PC - 1, Asziteskarzinom der weiblichen Keimdrüse Stamm OJa) rufen alle genannten Präparate volle Resorption der Geschwülste bei den meisten Versuchstieren hervor, ausgenommen Stamm OJa. Gleichzeitig gibt es einige Unterschiede im Spektrum der zytostatischen Wirkung. So zum Beispiel besitzen Thiophos-

phorsäure - di - (äthylenimido) - N - berberinoläthylamid und Thiophosphorsäure - tri - (N - sanguinarinol) - äthylamid in den der Toxizität nach adäquaten Dosen eine ausgeprägte Wirkung in Bezug auf die experimentellen Lebergeschwülste, was mit der bestimmten selektiven Wirkung der darin enthaltenden Alkaloide zum Lebergewebe verbunden ist.

Die spezifische Besonderheit der zytostatischen Wirkung der neuen Präparate ist das Fehlen der latenten Periode, wodurch der Effekt nach den ersten Injektionen in Erscheinung tritt, was bei der Behandlung intensiv wachsender Geschwülste besonders wichtig ist und die Entwicklung der Resistenz der Geschwulstzellen gegen Arzneimittel ausschliesst. Die Intensität des zytostatischen Effekts der neuen Verbindungen unterscheidet sich gründlich von der Wirkung der Ausgangsstoffe - der Alkaloide der Isochinolinreihe und des Thiophosphorsäureamids. So zum Beispiel ruft die Alkaloidensumme von grossem Schellkraut 25,7 % der Hemmung des Wachstums des Guerin - Karzinoms und 28,5 % des Asziteskarzinoms der Ratten OJa, und Thiophosphorsäureamid 97 % bzw. 37 % hervor (bei stark ausgeprägter Leukopenie). Die Anwendung der neuen Präparate ruft die Wachstumshemmung derselben Geschwülste 98 % bzw. 60 % hervor.

Zum Unterschied von den meisten existierenden zytostatischen Präparaten hemmen die genannten Präparate sogar in den maximal verträglichen Dosen die Blutbildung nicht, was es möglich

macht, diese in Kombination mit anderen Zytostatika, sowie mit der Strahlentherapie anzuwenden. Die genannten Präparate sind weniger toxisch als die Ausgangsstoffe. LD₅₀ von Thiophosphorsäureamid ist 3 -10 mg/kg, vom Alkaloid Berberin - 21 mg/kg und von dessen Umsetzungsprodukt an Mäusen bei der intraperitonealen Einführung 34,2 mg/kg, bei Ratten 33 mg/kg. LD₅₀ vom Reaktionsprodukt von Thiophosphorsäureamid und Sanguinarin beträgt 21 mg/kg, von Thiophosphorsäureamidderivaten der Alkaloide der Isochinolinreihe des grossen Schellkrauts - 227,1 mg/kg und 302,1 mg/kg. Die Wirkung des Präparats - Thiophosphorsäureamidoderivate der Alkaloide der Isochinolinreihe des grossen Schellkrauts - wurde in den Kliniken an ungefähr 300 Kranken untersucht. Das Präparat wurde zur Behandlung der Geschwülste von Mamma, weiblicher Keimdrüse, Gebärmutterhals, Harnblase, Prostata, Kehlkopf, Speiseröhre und anderer Lokalisationen angewendet. Der objektive zytostatische Effekt (Resorption der Hauptgeschwulst und der metastatischen Knoten) wurden bei 35 - 40 % der Kranken mit vernachlässigten Formen des Prozesses der III - IV Stufe nachgewiesen.

Das Präparat wurde inform von intramuskulären Injektionen in steigender Dosierung von 0,25 bis 1 mg/kg, sowie inform von Salben und Suppositorien angewendet.

Die Behandlungskur bestand aus 15 - 20 intramuskulären Injektionen in 48-stündigem Abstand. Nach der monatlichen Pause

wurde die wiederholte Behandlungskur und nach 3, 6 und 12 Monaten die Behandlungskuren gegen Rezidive vorgenommen.

Erfindungsgemäss enthalten die Arzneimittel den Wirkstoff in Kombination mit dem Lösungsmittel. Als Lösungsmittel wird vorzugsweise das Lösungsmittel folgender Zusammensetzung in Gewichtsteilen verwendet: Wasser - 1,5; Polyäthylenglykol mit dem Molekulargewicht von 400 - 1,5; Dimethylsulfoxid - 2. Es ist zweckmässig, die Lösung mit einem Gehalt an Wirkstoff von 0,3 - 0,5 Gew. % zu verwenden.

Das Arzneimittel kann den Wirkstoff in Kombination mit der Salbengrundlage enthalten. Als Salbengrundlage wird die medizinische Vaseline und das wasserfreie Lanolin unter Zugabe des Lösungsmittels folgender Zusammensetzung in Gewichtsteilen verwendet: Wasser - 1,5; Polyäthylenglykol mit dem Molekulargewicht von 400 - 1,5; Dimethylsulfoxid - 2. Es ist zweckmässig, die Salben mit dem Gehalt an Wirkstoff von 0,3 - 0,5 Gew. % zu verwenden.

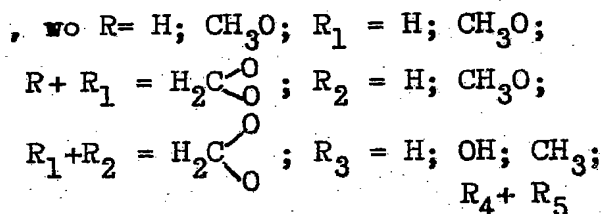
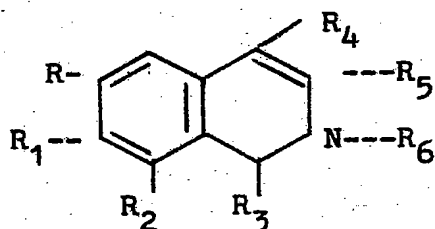
Es empfiehlt sich auch, ein Arzneimittel anzuwenden, welches den Wirkstoff in Kombination mit der pharmazeutischen Suppositoriengrundlage enthält. Als Suppositoriengrundlage wird Kakaobutter und wasserfreies Lanolin unter Zugabe des Lösungsmittels folgender Zusammensetzung in Gewichtsteilen verwendet: Wasser - 1,5, Polyäthylenglykol mit dem Molekulargewicht von

400 - 1,5; Dimethylsulfoxid - 2. Man verwendet vorzugsweise Suppositorien mit dem Gehalt an Wirkstoff von 0,03 bis 0,05 Gew.%. .

Als Kontraindikationen zur Anwendung der genannten Präparate werden terminale Krankheitsstufen, schwere Nierenerkrankungen mit den Erscheinungen der Niereninsuffizienz, schwere Läsionen des kardiovaskulären Systems mit den Erscheinungen der Herzinsuffizienz angesehen.

Die Präparate lassen sich lange, ohne die Wirksamkeit während 2 Jahren einzubüssen, bei niedriger Temperatur und vor Licht geschützt, aufbewahren.

Erfindungsgemäss werden die genannten neuen Stoffe - Thiophosphorsäureamidoderivate von Alkaloiden der Isochinolinreihe - durch Umsetzung des Thiophosphorsäureamids mit einzelnen Alkaloiden der Isochinolinreihe der allgemeinen Formel



und $R_5 + R_6 = H_2$, der substituierte Naphthalinring oder R_6 fehlen, oder mit der Alkaloidensumme im Medium eines organischen Lösungsmittels bei dessen Siedetemperatur mit darauffolgender Isolierung des Endproduktes hergestellt.

109822/2191

Zwecks Steigerung der Ausbeute an Endprodukt ist es zweckmässig, als organische Lösungsmittel Benzol, Chloroform, Dioxan zu verwenden.

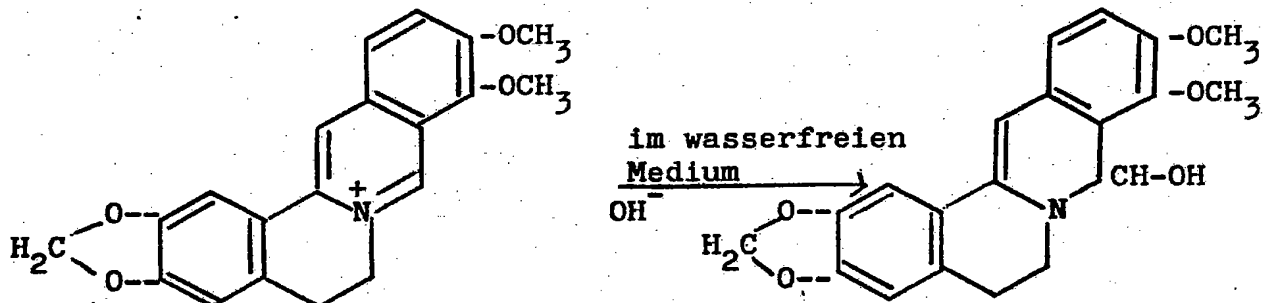
Zur Herstellung des Thiophosphorsäure - di - (äthylenimido) - N - berberinoläthylamides wird Thiophosphorsäureamid mit Berberin in Dioxan bei der Siedetemperatur mit darauffolgender Isolierung des Endproduktes umgesetzt.

Zur Herstellung des Thiophosphorsäure - tri - (N - sanguinarinol) - äthylamids wird Thiophosphorsäureamid mit Sanguinarin in Benzol bei der Siedetemperatur mit darauffolgender Isolierung des Endproduktes umgesetzt.

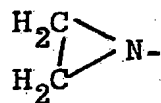
Das vorliegende Verfahren wird folgenderweise verwirklicht: Die Ausgangsprodukte, das Thiophosphorsäureamid und einzelne Alkaloide der Isochinolinreihe oder deren Summe werden im Medium eines organischen Lösungsmittels bei Siedetemperatur umgesetzt. Dabei geht die Aminolyse der Äthyleniminringe des Thiophosphorsäureamids unter Bildung der Endprodukte vor sich.

Alkaloide, die zu den quaternären Ammoniumbasen gehören (solche wie Berberin, Sanguinarin, Oxysanguinarin, Koltizin u.a.) reagieren wie Aminoalkohole, weil der Prozess im wasserfreien Medium durchgeführt wird. Es ist bekannt, dass diese Alkaloide in wasserfreiem Zustand Aminoalkohole sind. So hat zum Beispiel das

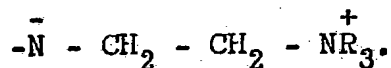
Alkaloid Berberin, welches im wasserfreien Medium Berberinol genannt wird, folgende Struktur:



Bei der Umsetzung unterwerfen die genannten Alkaloide, als Aminoalkohole, das Thiophosphorsäureamid der Aminolysereaktion, d.h. der Spaltung der Äthyleniminringe nach dem Schema



unter Bildung der intraionischen Verbindungen:



Die erhaltenen Endprodukte werden durch Abtreiben des Lösungsmittels aus dem Reaktionsgemisch, Waschen der nicht umgesetzten Ausgangsprodukte und Umkristallisation des Endproduktes isoliert. Bei der Herstellung des Reaktionsproduktes von Thiophosphorsäureamid mit der Alkaloidensumme vom grossen Schellkraut wird aus dem Reaktionsgemisch das Lösungsmittel abgetrieben, der Rest zum Entfernen der nicht umgesetzten Ausgangsprodukte gewaschen und das Endprodukt isoliert.

Die Ausbeute an Endprodukt beträgt 32 - 97 Gew. %.

109822/2191

Zum besseren Verstehen der vorliegenden Erfindung werden folgende Beispiele der Verwirklichung des Verfahrens zur Herstellung von Thiophosphorsäureamidoderivaten der Alkaloide der Isochinolinreihe angeführt.

Beispiel 1.

7,5 Mmol Sanguinarin (Smp. 267° C) und 14,27 Mmol Thiophosphorsäureamid werden in 700 ml Benzol gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflusskühler während 2 Stunden gekocht. Das erhaltene Gemisch wird mit der Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 1,5 g Thiophosphorsäure - tri - (N - sanguinarinol) - äthylamid als gelblichen kristallinen Stoff, der in Benzol, Chloroform, Dimethylformamid, Dichloräthan gut, in Wasser schwer, in 10 %-iger Salzsäure beim Erwärmen löslich, in Methanol und Äther unlöslich ist. Die Ausbeute beträgt 50,8 Gew. % der Theorie.

Smp. 189 - 191° C (aus dem Gemisch von Chloroform und Methanol). Das Absorptionsmaximum: 238, 338, 398 und 407 nm.

$C_{66} H_{57} N_6 O_{15} PS$.

Berechnet: S 2,59 %; N 6,79 %; P 2,50 %; C 64,07 %; H 4,64 %

Gefunden: S 2,70 % 2,71 %; N 6,82 % 6,90 %; P 2,45 %; 2,62 %
C 63,90 %; 63,87 %; H 4,60 %; 4,71 %.

Beispiel 2.

8,86 Mmol Berberinbase und 18,5 Mmol Thiophosphorsäureamid werden in 600 ml wasserfreiem Bioran in einem Kolben mit Rückflusskühler während 2 Stunden gerührt. Das erhaltene Gemisch wird mit der Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel unter Vakuum von 10 Torr abgetrieben. Man wäscht den trockenen Rest mit Äther und Chloroform und erhält 3,3 g Thiophosphorsäuredi - (Äthylenimido) - N - berberinoläthylamid, einen dunkelgelben kristallinen Stoff, der beim Erwärmen in der Salzsäure gut, in gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich ist. Die Ausbeute beträgt 97 Gew. % der Theorie.

Smp. 135° C (aus dem Gemisch von Benzol und Dimethylsulfoxid).

$C_{26}H_{31}N_4O_5$ PS.

Berechnet: S 5,91 %; N 10,37 %; P 10,33 %; C 57,55 %; H 5,76 %

Gefunden: S 5,90 %; 5,79 %; N 10,52 %; 10,54 %; P 10,41 %
10,39 %; C 57,40 %; H 5,84 %.

Das Absorptionsmaximum: 231, 282, 373 nm.

Beispiel 3.

3,5 g der aus dem wässrigen Extrakt von Chelidonium majus L. isolierten Alkaloide (Durchschnittsmolekulargewicht 331) und 3,3 g (20,1 Mmol) Thiophosphorsäureamid löst man in 60 ml Chloroform und kocht in einem Kolben mit Rückflusskühler

109822/7191

während 2 Stunden. Das erhaltene Produkt wird mit Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 1,45 g Endprodukt von hellbrauner Farbe, das in Chloroform, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid gut, in Dichloräthan, Dioxan und Methanol schwer löslich und in Wasser und Äther unlöslich ist. Die Ausbeute beträgt 34,5 Gew. %. Für das Durchschnittsmolekulargewicht gegen 1120:

Berechnet: S 2,85 %; N 7,50 %

Gefunden: S 2,82 %; N 7,60 %.

Das Absorptionsmaximum: 284 nm.

Beispiel 4.

Die Reaktion wird analog dem Beispiel 3 durchgeführt; als organisches Lösungsmittel wird Benzol verwendet.

Die Ausbeute an Endprodukt beträgt 35 Gew. %. Für das Durchschnittsmolekulargewicht gegen 1180:

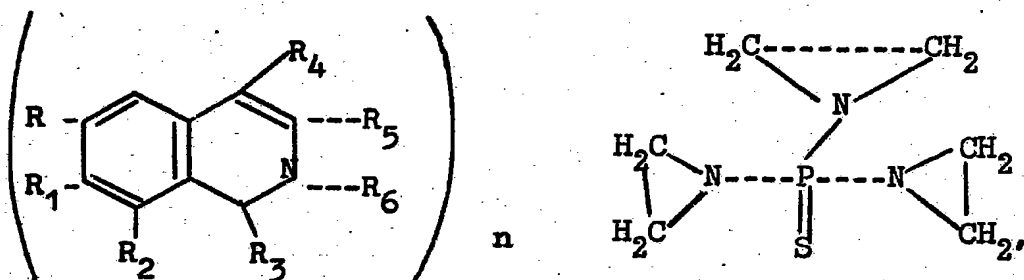
Berechnet in % S 2,72; N 7,12

Gefunden. in % S 2,64; 2,62; N 7,30; 7,25.

Das Absorptionsmaximum: 271, 375 nm.

Patentansprüche

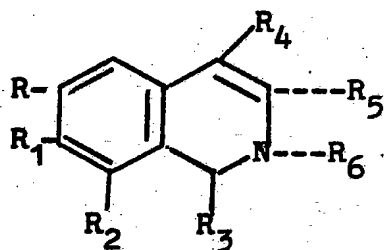
1. Thiophosphorsäureamidoderivate von Alkaloiden der Isochinolinreihe der allgemeinen Formel:



wo $R = H; CH_3O$; $R_1 = H; CH_3O$; $R + R_1 = H_2C \begin{smallmatrix} O^- \\ \diagup \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} O^- \\ \diagdown \end{smallmatrix}$; $R_2 = H; CH_3O$;

$R_1 + R_2 = H_2C \begin{smallmatrix} O^- \\ \diagup \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} O^- \\ \diagdown \end{smallmatrix}$; $R_3 = H; OH; CH_3$; $R_4 + R_5 + R_6 = H_2$; der substituierte Naphthalinring oder R_6 fehlen; n ist von 1 bis 3.

2. Verfahren zur Herstellung der Thiophosphorsäureamide-derivate von Alkaloiden der Isochinolinreihe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Thiophosphorsäureamid mit einem oder mehreren Alkaloiden der Isochinolinreihe der allgemeinen Formel:



, wo $R = H; CH_3O$; $R_1 = H; CH_3O$;

$R + R_1 = H_2C \begin{smallmatrix} O^- \\ \diagup \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} O^- \\ \diagdown \end{smallmatrix}$; $R_2 = H; CH_3O$;

$R_1 + R_2 = H_2C \begin{smallmatrix} O^- \\ \diagup \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} O^- \\ \diagdown \end{smallmatrix}$; $R_3 = H; OH; CH_3$;

R_4 und $R_5 + R_6 = H_2$; der substituierte Naphthalinring oder R_6 fehlen, oder mit der Alkaloidensumme im Medium eines organischen

Lösungsmittels bei höherer Temperatur, insbesondere bei dessen Siedetemperatur mit darauffolgender Isolierung des Endproduktes umgesetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als organisches Lösungsmittel Benzol, Chloroform, Dioxan verwendet werden.
4. Verfahren nach Anspruch 2 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung des Thiophosphorsäure - di - (äthylenimido) - N - berberinoläthylamids das Thiophosphorsäureamid mit Berberin in Dioxan bei höherer Temperatur mit darauffolgender Isolierung des Endproduktes umgesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 2, 3, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung des Thiophosphorsäure - tri - (N - sanguinarinol) - äthylamids das Thiophosphorsäureamid mit Sanguinarin in Benzol bei höherer Temperatur mit darauffolgender Isolierung des Endproduktes umgesetzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 2 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung des Thiophosphorsäureamidoderivates von Alkaloiden der Isochinolinreihe des grossen Schellkrautes das Thiophosphorsäureamid mit der Alkaloidensumme, die aus grossem Schellkraut isoliert werden, in Benzol oder Chlo-

roform bei höherer Temperatur mit darauffolgender Isolierung des Endproduktes umgesetzt wird.

7. Arzneimittel zur Behandlung bösartiger Geschwülste, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff Thiophosphorsäure - di (äthylenimido) - N - berberinol - äthylamid nach Anspruch 1 enthält.

8. Arzneimittel zur Behandlung bösartiger Geschwülste, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff Thiophosphorsäure - tri - (N - sanguinarinol) - äthylamid nach Anspruch 1 enthält.

9. Arzneimittel zur Behandlung bösartiger Geschwülste, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff Thiophosphorsäureamidoderivate von Alkaloiden der Isochinolinreihe des grossen Schellkrautes nach Anspruch 1 enthält.

10. Arzneimittel nach Anspruch 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass es den Wirkstoff in Kombination mit dem Lösungsmittel enthält.

11. Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel ein Lösungsmittel folgender Zusammensetzung in Gewichtsteilen: Wasser - 1,5; Polyäthylenglykol mit dem Molekulargewicht von 400 - 1,5; Dimethylsulfoxid - 2, verwendet. 109822/2191

12. Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , dass es den Wirkstoff in einer Menge von
0,3 bis 0,5 Gew. % enthält.
13. Arzneimittel nach Anspruch 7 bis 9, dadurch g e k e n n .
z e i c h n e t , dass es den Wirkstoff in Kombination mit der
Salbengrundlage enthält.
14. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , dass man als Salbengrundlage die medizinische
Vaseline und das wasserfreie Lanolin unter Zugabe des Lösungs-
mittels folgender Zusammensetzung in Gewichtsteilen: Wasser -
1,5; Polyäthylenglykol mit dem Molekulargewicht von 400 - 1,5;
Dimethylsulfoxid - 2, verwendet.
15. Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , dass es den Wirkstoff in einer Menge von 0,3
bis 0,5 Gew. % enthält.
16. Arzneimittel nach Anspruch 7 bis 9, dadurch g e -
k e n n z e i c h n e t , dass es den Wirkstoff in Kombination
der pharmazeutischen Suppositoriengrundlage enthält.
17. Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , dass es als pharmazeutische Suppositorien-
grundlage Kakaobutter und wasserfreies Lanolin unter Zugabe des

Lösungsmittels folgender Zusammensetzung in Gewichtsteilen:

Wasser - 1,5; Polyäthylenglykol mit dem Molekulargewicht von 400 - 1,5; Dimethylsulfoxid - 2, enthält.

18. Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , dass es den Wirkstoff in einer Menge von 0,03
bis 0,05 Gew. % enthält.